

Erlangen 1960

ÜBER HYDRIERTE AZULENE
UND 5,6 - BENZAZULENE

von

KARLHEINZ HAMANN

aus Leipzig

Über hydrierte
Azulene und 5,6-Benzazulene

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Karlheinz Hamann
aus

Wiederitzsch , Krs. Leipzig



Als Dissertation genehmigt von der Naturwissen-
schaftlichen Fakultät der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Mai 1960

Dekan: Universitätsprofessor Dr. W. Specht

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. E. Buchta

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Herrn Professor Dr.E.Buchta spreche ich
meinen herzlichen Dank für seine wert-
vollen Anregungen und für die großzügige
Unterstützung aus.

Die vorliegende Arbeit wurde im Institut
für organische Chemie der Universität
Erlangen in der Zeit vom Oktober 1956
bis Juli 1959 durchgeführt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548805_0095

Inhaltsverzeichnis

Seite

Theoretischer Teil

Einleitung	1
Kondensation von dem Dinatriumsalz des Äthan- 1,1,2,2-tetracarbonsäure-äthylesters (II) mit 1,5-Dibrompentan (I) und mit Homoxylylenbromid (IV)	7
5,6-Benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)- methylester (XVI)	14
1,3-Diketo-5,6-benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)- äthylester (XVII)	17
1,3-Diketo-5,6-benz-2-aza-octahydroazulene (XVIII)	18
2-Keto-octahydroazulen (XXII)	19
7-Keto-5,6-benz-octahydroazulen (XXVIII)	21
2-Phenyl-cyclopentanpropionsäure-(1) (XXXII)	23

Experimenteller Teil

Reaktion von 1,5-Dibrompentan (I) mit Dinatrium- äthan-1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylester (II) in einer Schmelze von II, Isolierung des Cycloheptan- 1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylesters (III)	24
Nonan-1,2,8,9-tetracarbonsäureäthylester (XI)	25
1,2-Benz-cycloheptan-4,4,5,5-tetracarbonsäure- äthylester (V)	25
1,4-Bis-(o-B-äthoxy-äthyl)-phenyl-2,2,3,3-tetra- carbäthoxy-butan (XII)	26
1,2-Benz-cycloheptan-dicarbonsäure-(4,5)- anhydrid (XIII)	26

1,2-Benz-cycloheptan-4,5-dicarbonsäure- äthylester (VI)	27
1,2-Benz-4,5-bishydroxymethyl-cycloheptan (VII)	27
1,2-Benz-4-hydroxymethyl-5-brommethyl- cycloheptan (XIV)	28
Di-p-toluol-sulfosäureester des 1,2-Benz- 4,5-bishydroxymethyl-cycloheptans (XV)	28
5,6-Benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)- methylester (XVI)	29
1,3-Diketo-5,6-benz-octahydroazulen- carbonsäure-(2)-äthylester (XVII)	30
N-Methyl-1,3-diketo-5,6-benz-2-aza- octahydroazulen (XVIIIa)	30
N-phenyl-1,3-diketo-5,6-benz-2-aza- octahydroazulen (XVIIIb)	31
2-Keto-octahydroazulen-dicarbonsäure-(3,10)- diäthylester (XXIII)	31
2-Keto-octahydroazulen (XXII)	32
2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXII	32
Umsetzung von Benzylmagnesiumchlorid mit Cyclo- pentanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (XXIV)	32
2-Benzyl-cyclopentanol-(2)-essigsäure-(1)- lacton (XXVI)	33
2-Benzyl-cyclopentan-essigsäure-(1) (XXVII)	34
7-Keto-5,6-benz-octahydroazulen (XXXIII)	34
2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXXIII	35
Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit Cyclo- pentanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (XXIX)	35
2-Phenyl-cyclopentanol-(2)-propionsäure-(1)- lacton (XXXI)	36
2-Phenyl-cyclopentan-propionsäure-(1) (XXXII)	36

Theoretischer Teil

=====

Vor über 20 Jahren konnten A.St.Pfau und Pl.A.Plattner¹⁾ die Konstitution der Azulene endgültig aufklären. Bereits 1926 hatten L.Ruzicka und E.A.Rudolph²⁾ festgestellt: "Die Farbe der Azulene wird durch eine besondere, bisher unbekannte Gruppierungsart von 5 Kohlenstoffdoppelbindungen (ohne aromatischen Ring) in einem bicyclischen Kohlenstoffgerüst bedingt, das mit manchen Sesquiterpenverbindungen in nahem Zusammenhang steht, wenn nicht mit ihm identisch ist."

Bis zum Jahre 1936 hatten die "blauen Öle", die als Begleiter bzw. Dehydrierungsprodukte vieler ätherischer Öle, immer wieder das Interesse der Chemiker und Pharmakologen weckten, allen Bemühungen getrotzt. Namhafte Forscher hatten mühevoll Vorarbeit geleistet [L.Ruzicka und A.J.Haagen-Smit³⁾, R.E.Kremers⁴⁾, J.Melville⁵⁾, W.Treibs⁶⁾], bis dann A.St.Pfau und Pl.A.Plattner¹⁾ die richtige Konstitution der Azulene aufstellten und sie durch Synthese erhärteten.

Das Azulen besitzt keine aromatischen Eigenschaften. Man könnte es als cyclisches Polyen bezeichnen. Pharmakologisch von steigender Bedeutung ist die entzündungshemmende Wirkung des Kohlenwasserstoffs und seiner Derivate. Die Bezifferung des Ringsystems ist in Anlehnung an das isomere Naphthalin gewählt.

1) Helv.chim.Acta 19, 858 (1936)

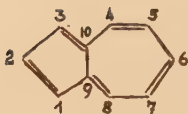
2) Helv.chim.Acta 9, 120 (1926)

3) Helv.chim.Acta 14, 1104 (1931)

4) J.Amer.chem.Soc. 45, 717 (1923)

5) J.Amer.chem.Soc. 55, 3288 (1933)

6) Ber.dtsch.chem.Ges. 68, 1751 (1935)



Seit den grundlegenden Arbeiten von L.Ruzicka und Mitarbb.^{2,3)} und A.St.Pfau und Pl.A.Plattner¹⁾, wurde dieses stark ungesättigte bicyclische System Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Die veröffentlichten Abhandlungen beschäftigen sich mit dem Aufbau, der natürlichen Bildung, den chemischen, physikalischen und pharmakologischen Eigenschaften⁷⁾.

Die Chemie der Aza-Azulene, der Azulene also, in denen eine oder mehrere CH-Gruppen des 5-Rings durch Stickstoff ersetzt sind, wurde in den letzten Jahren vor allem von T.Nozoe und Mitarbb.⁸⁾ durch zahlreiche Untersuchungen sehr stark ausgebaut.

Die älteren Azulen-Synthesen lassen sich im wesentlichen auf drei Grundtypen zurückführen:

1. Ringerweiterung von Indanen
2. Transanulare Cyclisierung des 10-Rings
3. Angliederung des 5-Rings an den 7-Ring oder umgekehrt

7) Zusammenfassungen:

H.Arnold, Chemie 56, 7 (1943)

A.J.Haagen-Smit, Fortschritte Chem.org.Naturstoffe 5, 40 (1948)

H.Pommer, Angew.Chem. 62, 281 (1950)

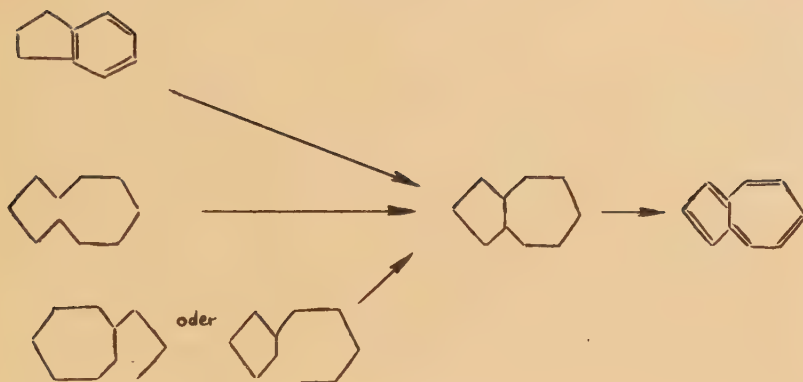
M.Gordon, Chem.Reviews 50, 127 (1952)

W.Treibs, Pharmazie 7, 65 (1952)

W.Treibs, W.Kirchof und W.Ziegenbein, Fortschr.chem.Forsch.
3, 334 (1955)

K.Hafner, Angew.Chem. 70, 419 (1958)

- 8) Literaturzusammenstellung in d. Festschrift für A.Stoll
Verlag Birkhäuser, Basel, 1957, S.774



Allen drei Synthesewegen ist gemeinsam, daß zunächst mehr oder weniger hydrierte Verbindungen entstehen, die dann im Verlauf einer meist katalytischen Dehydrierungsreaktion in das Azulene-System übergeführt werden. Diese letzte Stufe ist besonders verlustreich, da bei den erforderlichen hohen Temperaturen die sich bildenden Azulene z.T. in die ihnen isomeren Naphthaline umgelagert werden bzw. ein großer Prozentsatz des Materials in unübersichtlicher Weise verloren geht. Die Ausbeuten übersteigen dabei 10 bis 20% d.Th. nicht, häufig liegen sie weit darunter.

Die ersten Azulene-Synthesen wurden vorwiegend durch Ringerweiterungen von Indanen mit Hilfe von Diazoessigester durchgeführt⁹⁾; später verwendete man für den gleichen Zweck andere aliphatische Diazoverbindungen (Diazomethan^{10,11)} und Phenylldiazomethan¹¹⁾).

9) W.Braren und E.Buchner, Ber.dtsch.chem.Ges. 34,982 (1901)
E.Buchner, Liebigs Ann.Chem. 577,259 (1910)

10) W.v.Doering, J.R.Mayer und C.H.De Puy, J.Amer.chem.Soc. 75,
S.Dev, J.Indianchem.Soc. 30,729 (1953) 2386 (1955)
K.Alder und P.Schmitz, Chem.Ber. 86,1539 (1953)

11) W.Treibs, M.Quarz und E.J.Poppe, Liebigs Ann.Chem. 598,32(1953)

Eine andere Ringerweiterungsmethode führte H. Arnold¹²⁾ in die Azulenchemie ein; er benutzte die Methode von N. Demjanow¹³⁾. Alle diese Ringerweiterungsreaktionen zeigen zum großen Teil gegenüber den eindeutig verlaufenden Cyclisierungsverfahren den Nachteil mehrfacher Anlagerungsmöglichkeiten und somit das Auftreten von Isomerengemischen. Zur Darstellung von einheitlichen Produkten sind die Cyclisierungsmethoden besser geeignet, speziell für die in 5- und 6-Stellung substituierten Derivate.

Pl. A. Plattner und Mitarbb.¹⁴⁾ schlossen den 7-Ring durch Pyrolyse der Thorium- oder besser der Cer-Salze von geeigneten Cyclopentan-1,2-dicarbonensäuren. Analoge Wege, die sich nur in der verschiedenen Darstellungsweise des Ausgangsmaterials unterscheiden, wurden von J. W. Cook und Mitarbb.¹⁵⁾, F. Sorm und J. Fajkos¹⁶⁾, F. Sorm, N. Sormova und L. Sedivy¹⁷⁾, F. Sorm¹⁸⁾, F. Sorm und J. Hlavnicka¹⁹⁾ beschrieben. Auch Arbeiten der letzten Jahre, denen dieser Weg zugrunde liegt - besonders zu erwähnen ist die Synthese von H. Pommer²⁰⁾ - gliedern den 7-Ring an durch eine Pyrolyse von Salzen entsprechender Dicarbonensäuren. Die Synthesen, die den 5-Ring anfügen, wurden ebenfalls zuerst von der Schweizer Schule²¹⁾ durchgeführt mit der gleichen Methode, Destillation der Thorium- und Cer-Salze geeigneter Cycloheptan-1,2-dicarbonensäuren. Vom Suberon aus gelang A. G. Anderson jr. und J. J. Tazuma²²⁾ die eindeutige Synthese des Azulens-(1)-carbonsäureesters.

12) Ber. dtsch. chem. Ges. 76, 777 (1943); C. 1904 I, 1214

13) J. russ. phys.-chem. Ges. 36, 279 (1904)

14) Helv. chim. Acta 29, 1432 (1946)

15) J. chem. Soc. [London] 1948, 164

16) Chemicky Obzor 19, 181 (1944)

17) C. A. 42, 7742 (1948)

18) Chemicky Obzor 21, 23 (1946); C. A. 42, 555 (1948)

19) Chem. Listy 47, 409 (1951)

20) Liebigs Ann. Chem. 579, 47 (1953)

21) Helv. chim. Acta 29, 1604 (1946)

22) J. Amer. chem. Soc. 75, 4979 (1953)

Alle bisher bekannt gewordenen Synthesen des Azulens und seiner Derivate erfordern in der Endphase eine Dehydrierung unter mehr oder weniger kräftigen Bedingungen; die Ausbeuten sind daher durchweg schlecht. Die Bildung von Azulen, ohne Dehydrierungsreaktion beobachteten zuerst W.Reppe und Mitarbb.²³⁾ bei der katalytischen Cyclopolymerisation des Acetylens zum Cyclooctatetraen. Eine unmittelbare Synthese des Azulens ohne die Notwendigkeit einer Dehydrierung war bis zu der Veröffentlichung von K.Ziegler und K.Hafner²⁴⁾ nicht bekannt. Weitere Arbeiten von K.Hafner²⁵⁾ zeigen, daß der eingeschlagene Weg auch zur Darstellung von Derivaten erfolgreich beschritten werden kann.

Azulene mit an~~x~~elliertem Benzolkern wurden erstmals von W.Treibs²⁶⁾ dargestellt, später veröffentlichten Pl.A. Plattner und Mitarbb.²⁷⁾ eine gleichlaufende Synthese. Beide beschrieben die Synthese des 1,2-Benz-azulens mit der Diazoessigester-Methode aus dem Fluoren.

Auch E.A.Braude und W.F.Forbes²⁸⁾ synthetisierten mit ihrer allgemein anwendbaren Methode 1,2-Benz-azulen. Sie stellten aus Cycloheptanon und Phosphorpentachlorid- CHCl_2 -Chlorcyclohepten-(1) her, das in Cyclohepten-(1)-yl-lithium übergeführt und mit Benzaldehyd zum Carbinol umgesetzt wurde. Die vorsichtige Oxydation führte zum Keton, das mit Ameisensäure oder Phosphorsäure zum 1,2-Benz-3-keto-octahydroazulen cyclisiert wurde. Reduktion zum Alkohol, Dehydratisierung und Dehydrierung ergab 1,2-Benz-azulen.

23) W.Reppe, O.Schlichting und H.Meister,

Liebigs Ann.Chem. 560, 93 (1948)

24) Angew.Chem. 67, 301 (1955)

25) Angew.Chem. 69, 393, 533, 681 (1957)

Liebigs Ann.Chem. 606, 79 (1957)

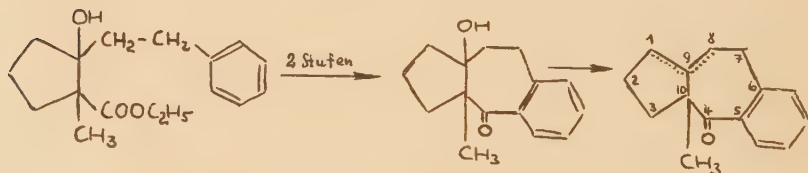
26) Naturwiss. 33, 371 (1946) - Ber.dtsch.chem.Ges. 81, 38 (1948)

27) Helv.chim.Acta 31, 501 (1948)

28) J.chem.Soc. [London] 1953, 2208

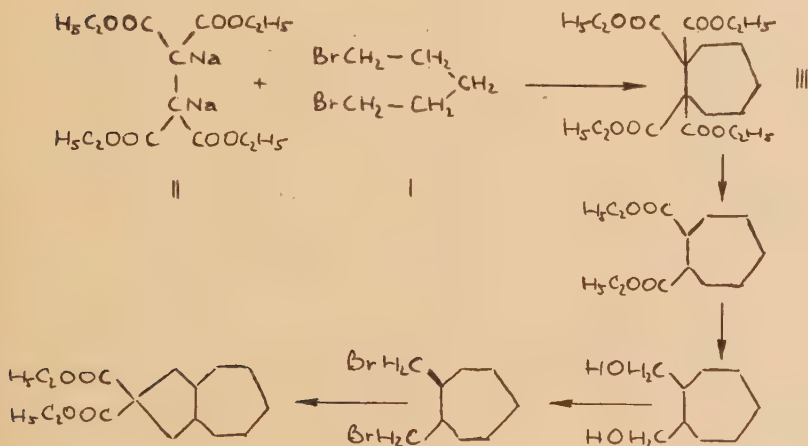
Auch die beiden anderen Benzazulene - das 4,5-Benzazulen und das 5,6-Benzazulen - sind in den letzten Jahren bereits zugänglich gemacht worden^{29,30,31}).

Eine Synthese des 4-Keto-10methyl-hexahydro-5,6-benzazulens veröffentlichten E.Buchta und J.Kranz³²). Der erste Schritt der Synthese war die Umsetzung von 1-Methylcyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester mit β -Phenäthylmagnesiumbromid zum 1-Methyl-2- β -phenäthyl-cyclopentanol-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester. Die durch Verseifung gewonnene Säure konnte sowohl mit wasserfreier Flußsäure als auch über das Säurechlorid mit Aluminiumchlorid zum 4-keto-9-hydroxy-10-methyl-octahydro-5,6-benzazulen cyclisiert werden. Beim Kochen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin-Lösung spaltet sich ein Mol Wasser ab und es kristallisiert das 2,4-Dinitro-phenylhydrazon des 4-Keto-10-methyl-hexahydro-5,6-benzazulens aus.

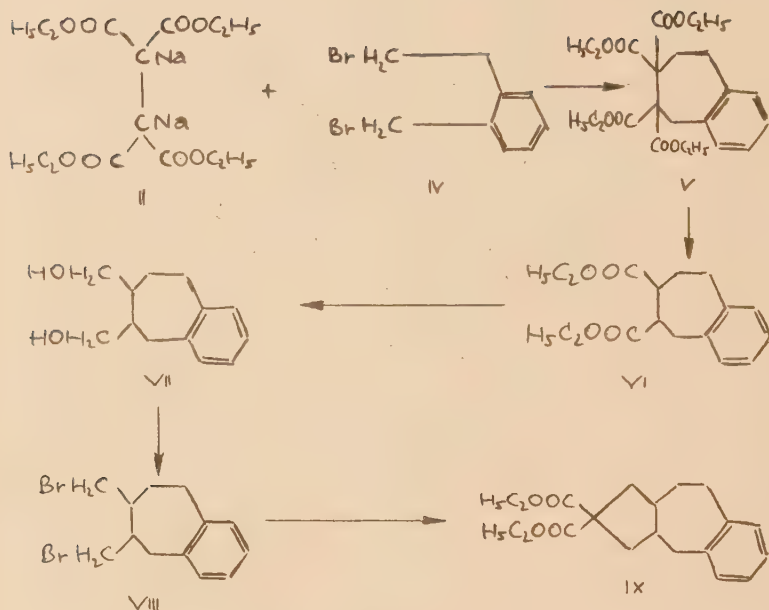


-
- 29) Pl.A.Plattner, A.Fürst und W.Keller, *Helv.chim.Acta* 32, 2464 (1949)
- 30) E.Kloster-Jensen, H.Kovats, A.Eschenmoser und E.Heilbronner, *Helv.chim.Acta* 39, 858 (1956)
- 31) W.Simon, G.Narvolle, H.Sulser und E.Heilbronner, *Helv.chim.Acta* 39, 1107 (1956)
- 32) Liebigs *Ann.Chem.* 601, 170 (1956)

In der vorliegenden Arbeit wird über weitere Möglichkeiten der Darstellung hydrierter Azulene und 5,6-Benzazulene berichtet, bei der zuerst der 7-Ring gebildet und hierauf der 5-Ring angegliedert werden sollte. Der 7-Ring sollte durch Kondensation von 1,5-Dibrom-pentan^(I) mit dem Dinatriumsalz des Äthan-1,1,2,2-tetracarbonsäure-äthylesters^(II) gebildet werden. Durch Reduktion des Cycloheptan-1,2-dicarbonsäureäthylesters erhielte man das Diol, aus dem über die Dibromverbindung durch Kondensation mit Malonester der 5-Ring entstehen sollte.



Die Verwendung von Homoxylidenbromid (IV) sollte analog zum Gerüst des 5,6-Benzazulens führen.



Die Darstellung von 1,5-Dibrompentan(I) aus Pentandiol-(1,5) ist von G.Gustavson und N.Demjanow³³⁾, A.Hochstetter³⁴⁾ sowie A.Müller und E.Rölz³⁵⁾ bereits beschrieben. Die ersteren Autoren arbeiteten mit überschüssiger, rauchender Bromwasserstoffsäure im Bombenrohr. Wir stellten I nach der Methode von A.Müller und E.Rölz durch Einleiten von gasförmigem Bromwasserstoff in auf 80-90° erhitztes Pentandiol(1,5) her. Durch Vergrößerung des Ansatzes und längeres Einleiten des gasförmigen Bromwasser-

33) J.prakt.Chem. 39, 543 (1889)

34) Mh.Chem. 23, 1071 (1902)

35) Mh.Chem. 50, 108 (1929)

stoffs konnten wir die Ausbeute von 62,2% d.Th. auf 82,0% d.Th. steigern.

Die andere Komponente, der Äthan-1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylester, wurde zuerst von A.Kötz und G.Stahlmann³⁶⁾ erwähnt. In befriedigender Ausbeute wurde II von C.A.Bischoff^{37,38)} dargestellt, indem er Natrium-malonsäurediäthylester mit einer ätherischen Jod-Lösung kondensierte. Erst W.J.Bailey und W.R.Sorenson³⁹⁾ beschrieben eine Verbesserung der Bischoff'schen Synthese, indem an Stelle des Jods Brom verwendet wird. Wir stellten II nach der letzteren Methode her.

Wir knüpften an eine Beobachtung von W.H.Perkin jr.⁴⁰⁾ an, der festgestellt hatte, daß aliphatische ω, ω' -Dibromalkane beim Behandeln mit 2 Mol Natriummalonester nicht den erwarteten aliphatischen Dimalonester, sondern hauptsächlich den cyclischen Dicarbonsäureester geben. A.Kötz und P.Spieß⁴¹⁾ übertrugen diese Reaktion auf den Ester II, und stellten damit Tetraester des Cyclopropan, Cyclobutans und Cyclopentans her. Allerdings sind bisher keine Versuche durchgeführt worden, auf diese Weise das Cycloheptan-Ringsystem aufzubauen. Unsere Versuche, die im Autoklaven unter wechselnden Bedingungen - Dauer 6-24 Stunden und Temperaturen 100-230° - durchgeführt wurden, ergaben nur sehr tiefsiedende Fraktionen vom Sdp.₁₀ 84-96°. Ein Vergleich mit dem Siedepunkt des Cyclohexan-dicarbonsäure-1,2-äthylesters (Sdp.₁₀ 133-135°) zeigte, daß die Reaktion nicht in der von uns erhofften Richtung verlief.

36) J.prakt.Chem. 68,167 (1903)

37) Ber.dtsch.chem.Ges. 16,1046 (1883)

38) Ber.dtsch.chem.Ges. 17,2781 (1884)

39) J.Amer.chem.Soc. 78,2287 (1956)

40) J.chem.Soc. [London] 52,801 (1885)

41) J.prakt.Chem. 64,400 (1901)

Die später beschriebene Kondensation von II mit Hom-oxylylenbromid (IV) zeigt, daß die Reaktion mit Bromiden, bei denen die reagierenden Gruppen im Molekül fest fixiert sind (Prinzip der starren Gruppen⁴²⁾), auch beim 7-Ring in zufriedenstellender Weise abläuft.

Angeregt durch eine Veröffentlichung von V. Boekelheide und G.K. Vick⁴³⁾, die 1,8-Di-chlormethyl-naphthalin mit dem Dinatriumsalz von II kondensierten, arbeiteten wir im Schmelzfluß mit überschüssigem Ester als Lösungsmittel. Wir führten die Kondensation mit äquimolaren Mengen des 1,5-Dibrompentans und des Dinatriumsalzes von II⁴⁴⁾ durch, als Lösungsmittel wurde der 3-fache Überschuß an Ester genommen. Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wurde der überschüssige Ester im Hochvakuum bei 130-135°/0,1mm im Säbelkolben abdestilliert, der nach einmaligem Umkristallisieren wieder eingesetzt wurde. Der Rückstand wurde im Hochvakuum destilliert, wobei eine geringe Menge vom Sdp._{0,01} 143-144° überging. Die Menge reichte nur für die Analyse aus, keineswegs für die Weiterverarbeitung. Die Analysenwerte zeigten, daß wir den gesuchten Cycloheptan-1,1,2,2-tetracarbonsäure-äthylester (III) in Händen hatten.

Das restliche Reaktionsprodukt ließ sich nicht im Hochvakuum destillieren, sondern es zeigten sich beim höheren Erhitzen Zersetzungserscheinungen. Da es sich um einen Ester handeln mußte, verseiften wir den Rückstand mit einem Gemisch Salzsäure-Eisessig, um mit der Verseifung auch gleichzeitig eine Decarboxylierung zur Säure zu erreichen. Das erhaltene Rohprodukt wurde sofort wieder im Wasserabscheider mit Äthanol, Benzol und p-Toluolsulfosäure verestert und die aufgearbeitete Substanz wurde im Hochvakuum destilliert, Sdp._{0,01} 180-182°.

42) Houben-Weyl IV, 735 (1955)

W. Baker, J. chem. Soc. [London] 1951, 200, 1114;
ebenda 1952, 1443, 2991, 3163

43) J. Amer. chem. Soc. 78, 656 (1956)

44) Hergestellt nach J. chem. Soc. [London] 53, 10 (1886)

Zur Darstellung von Homoxylylenbromid(IV) gingen wir von der Homophthalsäure aus, die wir aus inden durch Oxydation mit $K_2Cr_2O_7$ und Schwefelsäure herstellten⁴⁵⁾. Durch Kochen mit Essigsäureanhydrid erhielten wir das Homophthalsäureanhydrid⁴⁶⁾, das schon W.Dieckmann⁴⁷⁾ beschrieben hatte. Es wurde nach H.L.Anderson und F.G.Hollimann⁴⁸⁾ mit absol. Äthanol unter Durchleiten eines trockenen Stromes von Chlorwasserstoffgas zum Homophthalsäurediäthylester verestert, der mit Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung zum o-(2-Hydroxyäthyl)-benzylalkohol, der erstmals von E.L.Anderson und F.G.Hollimann⁴⁸⁾ erhalten worden war, reduziert. Diese Stufen verliefen alle mit den in der Literatur angegebenen Ausbeuten. Das o-(2-Bromäthyl)-benzylbromid wurde aus dem Dialkohol hergestellt, indem mit einem Gemisch gleicher Teile Bromwasserstoffsäure und Eisessig im Bombenrohr erhitzt wurde. Die in der Literatur beschriebene Aufarbeitung - Reaktionsgemisch in Wasser gießen, das Öl durch Reiben zum Kristallisieren bringen und Umkristallisieren aus Petroläther - stellte sich für uns als unbefriedigend heraus. Das anfallende Öl war oft schlecht und unvollständig zur Kristallisation zu bringen, und außerdem zeigte das Dibromid durch seinen äußerst starken Reiz auf die Augen beim Umkristallisieren große Unannehmlichkeiten. Wir arbeiteten deshalb anders auf. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äther dreimal ausgeschüttelt, neutral gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde der Äther abdestilliert und im Wasserstrahlvakuum destilliert, Sdp.₁₀ 168°. Wir erhielten so in guten Ausbeuten ein sehr sauberes Produkt.

45) O.Grummit, R.Egan, A.Buck, Org.Synth. 29, 49

46) O.Grummit, R.Egan, A.Buck, Org.Synth. 29, 50

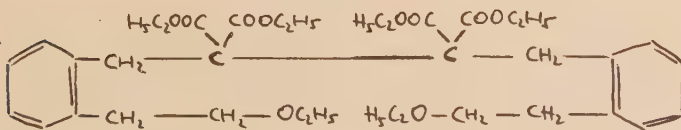
47) Ber.dtsch.chem.Ges. 47, 1432 (1914)

48) J.chem.Soc. [London] 1950, 1038

Bereits W. Perkin jr.⁴⁹⁾ führte eine ähnliche Kondensation mit Äthylenbromid und II durch; er gewann in guter Ausbeute den Tetrahydronaphthalin-1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylester.

Für die Darstellung des 1,2-Benz-cycloheptan-4,4,5,5-tetracarbonsäureäthylesters (V) wurde eine Mischung von IV, II und Natriumäthylat mit absol. Äthanol als Lösungsmittel im Autoklaven erhitzt. Die Bedingungen wählten wir anfangs mit 6 Stunden und 130°, wobei wir eine Ausbeute von 25% d.Th. erreichten. Durch Erhöhung der Reaktionszeit auf 20 Stunden und der Temperatur auf 220° erhielten wir unsere beste Ausbeute (48,5% d.Th.). Nach dem Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wurde das zurückgebliebene Öl destilliert, wobei immer ein Vorlauf, der bereits im Wasserstrahlvakuum überging, entstand. Das Hauptprodukt destillierte im Hochvakuum bei 151-153°/0,01mm, das den gesuchten Tetraester V darstellt.

Wir interessierten uns für die Zusammensetzung des Vorlaufes, um zu sehen, welche Nebenreaktionen für die Ausbeute unter 50% verantwortlich sind. Bei der Fraktionierung erhielten wir im Wasserstrahlvakuum zwei Fraktionen, die bei 94-95°/12mm und bei 134-135°/12mm übergingen. Die Analyse der ersten Fraktion ergab die Bruttoformel $C_{36}H_{50}O_{10}$, bei der es sich vermutlich um die Verbindung XII handelt, die entsteht, wenn ein Molekül II mit zwei Molekülen IV reagiert und sich aus den beiden CH_2-CH_2-Br -Gruppen die $CH_2-CH_2-OC_2H_5$ -Gruppen bilden.

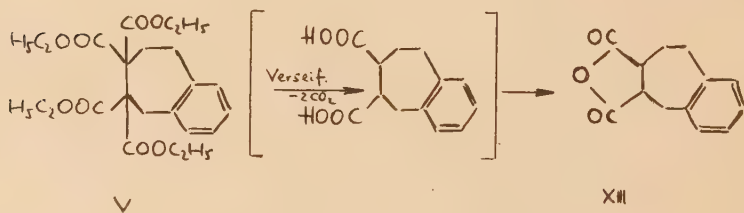


XII

49) J. chem. Soc. [London] 53, 3 (1888)

Die Fraktion 134-135°/12mm ergab Analysenwerte, die wir bisher in keiner Weise deuten konnten.

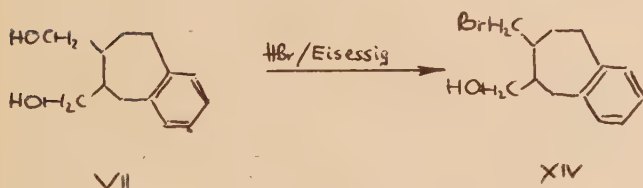
Der Tetraester V wurde mit methanolischer Kalilauge verseift. Zur Decarboxylierung erhitzen wir die rohe Tetrasäure solange auf 170° Ölbadtemperatur, bis keine Wasser- und CO₂-Abspaltung mehr stattfand. Das zurückbleibende Öl wurde beim Reiben mit Äther zum Teil kristallin, Schmp. 138°. Der kristalline Anteil wurde abgesaugt und mit Äther gut ausgewaschen. Die Analysenwerte zeigten, daß es sich nicht um die Dicarbonsäure sondern um das 1,2-Benz-cycloheptan-dicarbonsäure-(4,5)-anhydrid(Δ¹¹¹) handelt. Allerdings erzielten wir nur Ausbeuten unter 50% d.Th. Das in Äther zurückbleibende Öl konnte trotz vieler Versuche nicht kristallin erhalten werden. Die Veresterung ergab in den Analysenwerten den gleichen Ester, wie wir ihn aus dem Anhydrid herstellten. Es liegt die Vermutung nahe, daß sich bei der Verseifung und Decarboxylierung cis-trans-Isomere der Disäure bilden, von denen nur die cis-Form zur Anhydridbildung fähig ist.



Das Anhydrid XIII wurde unter den üblichen Bedingungen verestert. Wir erhielten in befriedigender Ausbeute den 1,2-Benz-cycloheptan-dicarbonsäure-(4,5)-äthylester (VI). Neben älteren Methoden für die Überführung eines Esters in den primären Alkohol-Reduktion nach Bouveault-Blanc oder Druckhydrierung nach Adkins tritt heute die Reduktion mit Lithium-

aluminiumhydrid⁵⁰⁾ in den Vordergrund. Nach diesem Verfahren konnten wir den gewünschten Dialkohol, das 1,2-Benz-4,5-bishydroxymethyl-cycloheptan (VII), in guter Ausbeute erhalten.

Als nächstes sollten die beiden OH-Gruppen des Dialkohols VII durch Brom ersetzt werden. Hierbei traten unerwartete Schwierigkeiten auf. Zuerst versuchten wir, VII im Bombenrohr mit einer Lösung von 50%iger Bromwasserstoffsäure in Eisessig umzusetzen. Als Reaktionsprodukt erhielten wir bei der Destillation im Hochvakuum eine Flüssigkeit, die bei 145-146°/0,02mm übergang. Wie die Analyse zeigt, haben wir das Bromhydrin XIV vor uns; es ist nur eine OH-Gruppe ersetzt worden.



Dann versuchten wir, VII mit PBr_3 in Benzol umzusetzen. Wir erhielten bei der Destillation im Hochvakuum eine bei 131-132°/0,01mm übergehende Flüssigkeit. Allerdings liegt der gefundene Bromwert immer noch unter dem Wert des gesuchten Dibromides VIII (Ber. Br 48,13% ; Gef. Br 44,83%).

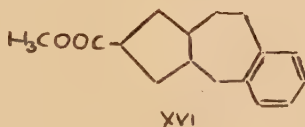
Da wir so nicht weiterkamen, mußte ein Weg beschritten werden, der nicht über das Dibromid führte. Nach Untersuchungen von P. Ruggli, O. Leupin und A. Businger⁵¹⁾, sowie

50) V.M. Micovic und M.L. Mihailovic, Lithium-Aluminium-Hydrid in Organic Chemistry, Verlag Hancna Kujiga, Belgrad 1955

51) Helv. chim. Acta 24, 339 (1941)

lytischen Einfluß der p-Toluolsulfonsäure). Obige Autoren erhielten den cyclischen Dicarbonsäureester dann in guter Ausbeute, als sie die Reaktion in absol. Tetrahydrofuran mit Natriumamid im Autoklaven durchführten.

Wir arbeiteten wie folgt: 0,02 Mol ΔV , 0,06 Mol granuliertes Natrium, 0,03 mol Malonester, Lösungsmittel Xylol. Nach 24-stündigem Kochen bei 180° Ölbadtemperatur erhielten wir bei der Aufarbeitung 5g Rohprodukt. Dieses wurde anschließend mit methanolischer Kalilauge 2 Stunden verseift. Da die entstehende Disäure nach der Aufarbeitung nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde bei 180° Ölbadtemperatur decarboxyliert, bis keine CO₂-Entwicklung mehr stattfand. Anschließend wurde die entstehende Säure, da sie keine Neigung zur Kristallisation zeigte, mit einer ätherischen Diazomethan-Lösung verestert. Nach eintägigem Stehenlassen wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet. Wir erhielten ein gelbes Öl vom Sdp. 0,01 128-129°. Die Analysenwerte bestätigen, daß es sich um den gewünschten 5,6-Benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)-methylester (ΔVI) handelt.



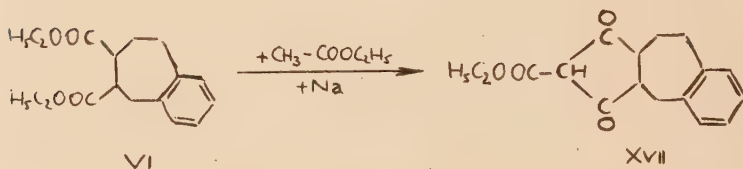
Damit erreichten wir das Ziel des von uns eingeschlagenen Weges zum Aufbau des hydrierten 5,6-Benz-azulen-gerüsts.

Wir wurden angeregt durch eine Veröffentlichung von R.Meier und A.G.Lotter⁵⁵⁾, die mit Erfolg Ringschlüsse von o-ständigen Diestern mit Essigester durchführten. Diese Methode ist keineswegs neu in der Literatur, doch macht man von ihr relativ selten Gebrauch. Bereits W.Wislicenus⁵⁶⁾

55) Chem.Ber. 90,222 (1957)

56) Liebigs Ann.Chem. 246,347 (1888);
Ber.dtsch.chem.Ges. 20,593 (1887)

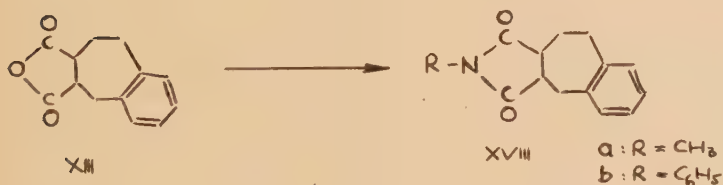
stellte mit dieser Methode aus Phthalsäuredimethylester Indandion-(1,3)-carbonsäure-(2)-methylester dar. Bei dieser Reaktion handelt es sich um eine Esterkondensation nach Claisen mit anschließendem Ringschluß nach Dieckmann, wobei beide Stufen in einem einzigen Reaktionsgang bei Gegenwart von metallischem Natrium ablaufen. Wir konnten mit Hilfe dieser Umsetzung in übersichtlicher Weise vom Ester VI zum 1,3-Diketo-5,6-benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)-äthylester (XVII) kommen.



Zur Durchführung dieser Reaktion setzten wir VI mit einem Überschuß an Essigester und einer äquivalenten Menge Natrium in Drahtform um. Die Reaktion wurde durch 3-stündiges Erhitzen bei Wasserbadtemperatur vervollständigt. Nach dem Erkalten wurde mit Äther digeriert und das gelbe Natriumsalz abgesaugt. Anschließend wurde mit Schwefelsäure angesäuert und ausgeäthert. Der sich ergebende Rückstand wurde destilliert, wobei im Wasserstrahlvakuum etwas gebildeter Acetessigester überging, im Hochvakuum erhielten wir ein gelbes Öl vom Sdp._{0,02} 145-146°. Die gefundenen Analysenwerte bestätigen, daß die Reaktion erfolgreich verlaufen war. Von dieser Verbindung aus sind 1,3-disubstituierte hydrierte 5,6-Benz-azulene zugänglich.

Es zeigte sich, daß das Anhydrid XIII beim Kochen mit Salzen primärer Amine in Essig seinen Ringsauerstoff

leicht gegen den Rest N-R austauschen läßt. Vgl. dazu die kürzlich erschienene Arbeit von W. Sandermann und K. Striesow⁵⁷⁾ und die Dissertation von E. Schefczik⁵⁸⁾. Als Kondensationsmittel dient Natriumacetat. Beim Verdünnen der essigsäuren Lösung mit Wasser flocken die gebildeten 1,3-Diketo-5,6-benz-octahydro-2-äza-azulene(XVIII) aus.

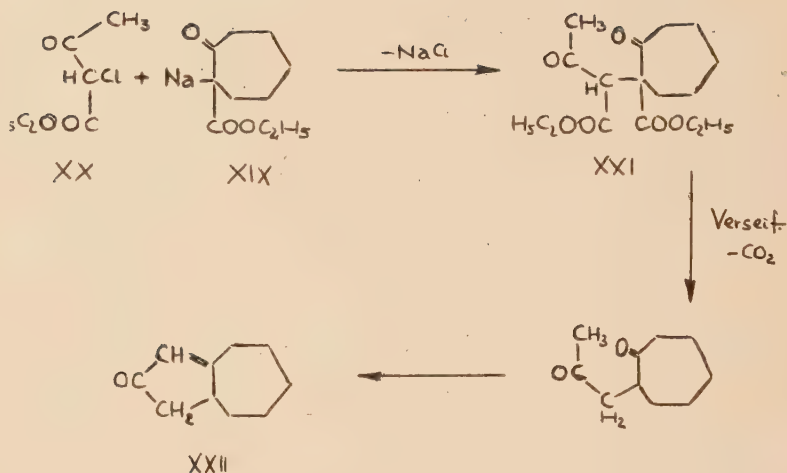


Auf diesem Weg ist die bisher unbekannte Reihe der hydrierten 5,6-Benz-2-äza-azulene zugänglich. Man kann zu sowohl in der 2-Stellung als auch in der 1,2,3-Stellung substituierten Derivaten kommen.

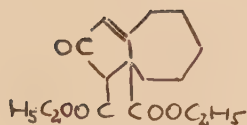
Um hydrierte Azulene aufbauen zu können, schlugen wir einen neuen Weg ein. Wir führten die Kondensation des Natriumsalzes von Cycloheptanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester (XIX) mit α -Chlor-acetessigsäureäthylester(XA), durch. Nach anschließender Verseifung und Decarboxylierung wollten wir den 5-Ring zum 2-Keto-octahydroazulen(XXII) schließen.

57) Chem.Ber. 90,693 (1957)

58) Univ.Erlangen 1958



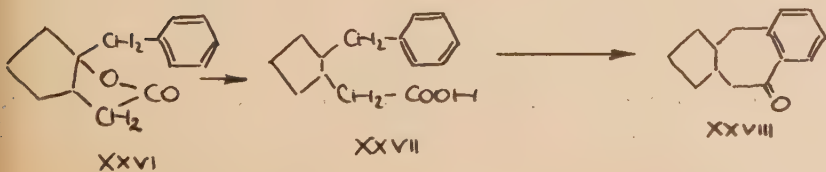
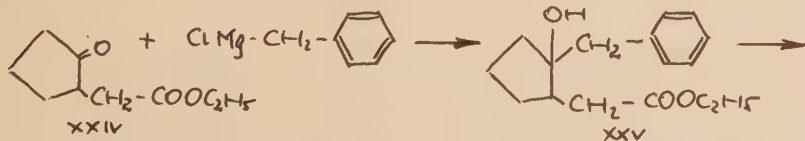
Wir bildeten mit granuliertem Natrium und XIX in Toluol das Natriumsalz. Nach dem Erkalten setzten wir eine äquimolare Menge von XX zu und kochten 15 Stunden bei einer Ölbadtemperatur von 135° . Nach der Aufarbeitung erhielten wir bei der Destillation im Wasserstrahlvakuum einen Vorlauf vom Sdp.₁₂ $110-130^{\circ}$; es handelt sich dabei um nicht umgesetzten Ester XIX. Anschließend wurde im Hochvakuum destilliert; bei einem Sdp._{0,01} $121-123^{\circ}$ ging ein gelbliches Öl über. Es bleibt immer ein großer Destillationsrückstand, die Reaktion verläuft nicht einheitlich, wahrscheinlich auch unter Bildung von Diacetbernsteinsäureester. Die Analysenwerte stimmten aber nicht mit den Werten der von uns erwarteten Verbindung XXI überein, sondern ergaben eine Verbindung, die ein Molekül Wasser weniger enthält. Mit gutem Grund nehmen wir an, daß es sich dabei um die bereits ringgeschlossene Verbindung, den 2-Keto-octahydro-azulendicarbon-säure-(3,10)-diäthylester (XXIII), handelt.



XXIII

Die Verseifung von XXIII nahmen wir mit 20%iger Perchlorsäure vor. Wir erhitzen, bis keine CO_2 -Entwicklung mehr stattfand. Das Reaktionsgemisch wurde in der üblichen Art aufgearbeitet und der Rückstand destilliert, Sdp.₁₂ 114-116°. Das Produkt gab ein, in prächtigen roten Nadeln kristallisierendes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. 239-240°. Beide Analysen stimmten gut mit dem erwarteten 2-Keto-octahydro-azulen (XXII) überein.

Als nächstes versuchten wir noch zwei Wege zu verwirklichen, die zum 4,5-Benz- und 5,6-Benz-azulen führen. Bisher hatten wir immer den 7-Ring vorgegeben und den 5-Ring angegliedert, diesmal gingen wir vom 5-Ring aus und wollten den 7-Ring anschließen. Als Ausgangsmaterial wählten wir den Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (XXIV) bzw. den Cyclopentanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (XXIX). Die beiden Ester wurden jeweils einer Grignardreaktion unterworfen. Die erhaltenen Hydroxyester wurden anschließend verseift, dann wurde eine Clemmensen-Martin-Reduktion vorgenommen. Bei den entstehenden Säuren wollten wir dann nach einer der gebräuchlichen Methoden den 7-Ring schließen.



Produkt vom Sdp. $0,01$ $107-108^{\circ}$ und stellten ein rotes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Schmp. $217-218^{\circ}$ dar. Beide Analysen bestätigten uns, daß es sich um das 7-Keto-5,6-benz-octahydroazulen (XXVIII) handelt.

Der analoge Weg mit dem Ester XXIX, führte ebenfalls ohne Schwierigkeiten zur 2-Phenyl-cyclopentanpropion-säure-(1) (XXXII).

Allerdings gelang es uns bei dieser Säure weder mit wasserfreier Flußsäure noch über das Säurechlorid mit Aluminiumchlorid den Ring zum 6-Keto-4,5-benz-octahydroazulen (XXVIII) zu schließen.

Experimenteller Teil 62)

=====

Reaktion von 1,5-Dibrompentan(I) mit Dinatrium-äthan-1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylester(II) in einer Schmelze von II; Isolierung des Cycloheptan-1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylesters(III)

Eine Mischung von 36,2g Dinatrium-äthan-1,1,2,2-tetracarbonsäureäthylester in der 3-fachen Menge II (96g) als Lösungsmittel wird auf 200° erhitzt und dann 23 g I innerhalb von 1 Stde. zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 10 Stdn. bei 200° gerührt. Nach dem Erkalten wird mit Äther und Wasser aufgenommen; der p_H -Wert beträgt 6-7, die Reaktion auf Bromid ist positiv. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten ätherischen Phasen werden anschließend über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Aus dem Rückstand wird der überschüssige Ester im Säbelkolben bei 130-135°/0,1mm abdestilliert. Etwa 60g Ester werden zurückgewonnen und nach einmaligem Umkristallisieren wieder verwendet. Dann wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bereits nach kurzer Zeit zeigen sich Zersetzungerscheinungen, so daß der Druck sich laufend verschlechtert. Das überdestillierte Öl wird nochmals fraktioniert, Sdp._{0,01} 143-144°.

5,224 mg Substanz	11,445 mg CO ₂	3,640 mg H ₂ O
C ₁₉ H ₃₀ O ₈ (386,4)	Ber. C 59,05	H 8,71
	Gef. " 59,54	" 7,77

62) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Nonan-1,2,8,9-tetracarbonsäureäthylester (XI)

Der Rückstand von der Darstellung des Esters III, der sich bei einer Destillation im Hochvakuum zu zersetzen beginnt, wird mit konz. Salzsäure und Eisessig 20 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden das Wasser und die Essigsäure im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Das zurückbleibende Rohprodukt wird im Wasserabscheider mit Äthanol, Benzol und p-Toluolsulfosäure verestert, bis sich kein Wasser mehr abscheidet. Die benzolische Lösung wird anschließend neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert, Sdp._{0,01} 180-182°. Ausb. 16g (75,8% d.Th.).

4,947 mg Substanz	10,965 mg CO ₂	3,750 mg H ₂ O
C ₂₁ H ₃₆ O ₈ (416,5)	Ber. C 60,55	H 8,71
	Gef. " 60,44	" 8,48

1,2-Benz-cycloheptan-4,4,5,5-tetracarbonsäureäthylester (V)

Eine Mischung von 28g Homoxylylenbromid (IV), gelöst in 250 ccm absol. Äthanol, sowie 32g Ester II, gelöst in 300 ccm absol. Äthanol und 4,6g Na, gelöst in 150 ccm absol. Äthanol, werden im Autoklaven 20 Stdn. auf 220° erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion ist der p_H-Wert 7 und der Nachweis von Bromionen positiv. Anschließend wird das Äthanol soweit wie möglich abdestilliert, der Rückstand mit 200 ccm Wasser verdünnt und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Dann wird mit Äther dreimal ausgeschüttelt, die ätherische Lösung mit Natriumbikarbonat und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird abdestilliert und das nach einem Vorlauf zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert, Sdp._{0,01} 151-153°. Ausb. 21g (46,9% d.Th.).

4,151 mg Substanz	4,720 mg CO ₂	2,600 mg H ₂ O
C ₂₃ H ₃₀ O ₈ (434,5)	Ber. C 63,90	H 7,01
	Gef. " 63,58	" 6,96

1,4-Bis-(o-B-äthoxy-äthyl)-phenyl-2,2,3,3-tetracarbäthoxy-butan (ΔII)

Die gesammelten Vorläufe der Kondensation des Natriumsalzes von II mit IV werden gemeinsam aufgearbeitet. Nach mehrmaligem Fraktionieren werden zwei Fraktionen vom Sdp.₁₂ 94-96° und Sdp.₁₂ 134-135° erhalten.

Analyse der tiefersiedenden Fraktion (XII):

4,795 mg Substanz	11,860 mg CO ₂	3,350 mg H ₂ O
C ₃₆ H ₅₀ O ₁₀ (642,8)	Ber. C 67,27	H 7,84
	Gef. " 67,47	" 7,82

1,2-Benz-cycloheptan-dicarbonsäure-(4,5)-anhydrid (XIII)

Die Lösung von 21,5g V in 30ccm Methanol wird zu einer Lösung von 17g Ätzkali in 50ccm Methanol gegeben. Das Gemisch wird 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Danach destilliert man das Methanol ab und löst den Rückstand in wenig Wasser. Die Lösung wird filtriert, mit wenig Benzol ausgeschüttelt und mit verd. Schwefelsäure stark sauer gemacht. Die wäßrige Lösung wird mit Kochsalz gesättigt und zehnmal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert. Der ölige Rückstand wird im Ölbad solange auf 170° erhitzt, bis keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Das zurückbleibende Öl wird mit Äther angerieben, wobei es teilweise kristallisiert. Die Kristalle werden abgesaugt und gründlich mit Äther gewaschen. Schmp. 138°, Ausb. 5g (46% d.Th.).

3,780 mg Substanz	9,947 mg CO ₂	1,919 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₂ O ₃ (216,2)	Ber. C 72,21	H 5,59
	Gef. " 71,81	" 5,68

1,2-Benz-cycloheptan-4,5-dicarbonsäureäthylester (VI)

5g XIII werden mit 50ccm absol. Athanol und 5ccm konz. Schwefelsäure 8 Stdn. unter rückfluß gekocht. Anschließend wird der Alkohol abdestilliert und der Rückstand mit Wasser und dann mit Äther aufgenommen. Die abgetrennte wäßrige Schicht wird dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Natriumbikarbonat und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert,
Sdp._{0,05} 139-141°, Ausb. 5g (74,5% d.Th.).

5,209 mg Substanz	13,490 mg CO ₂	3,550 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₂₂ O ₄ (290,4)	Ber. C 70,32	H 7,64
	Gef. " 70,65	" 7,63

1,2-Benz-4,5-bishydroxymethyl-cycloheptan (VII)

Eine Lösung von 8g VI in 200ccm absol. Äther wird so langsam zu einer Suspension von 2,1g LiAlH₄ in 200 ccm absol. Äther getropft, daß das Gemisch nur leicht rückfließt. Nachdem die gesamte Menge zugegeben ist, wird 1 Stde. auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt und das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Am nächsten Tag wird unter Eiskühlung mit Wasser zersetzt und anschließend mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Die abgetrennte wäßrige Schicht wird nach Sättigung mit Kochsalz zehnmal mit Äther ausgeschüttelt und die vereinigten Ätherauszüge über Kaliumkarbonat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert;
Sdp._{0,02} 161-162°, Ausb. 5g (89,1% d.Th.).

4,219 mg Substanz	11,688 mg CO ₂	3,281 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₈ O ₂ (206,3)	Ber. C 75,69	H 8,80
	Gef. " 75,80	" 8,70

1,2-Benz-4-hydroxymethyl-5-brommethyl-cycloheptan (XIV)

3g VII werden mit 20ccm einer 50%igen Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessig (50g HBr in 100 ccm Lösung) im Bombenrohr 5 Stdn. auf 130-140° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, mit Ammoniumsulfat gesättigt und dreimal mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Natriumbikarbonat und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Äther wird abdestilliert und das zurückbleibende Öl im Hochvakuum destilliert. Sdp._{0,02} 145-146°, Ausb. 2g (50,6% d.Th.).

4,862 mg Substanz	10,340 mg CO ₂	2,510 mg H ₂ O
C ₁₃ H ₁₇ BrO (269,2)	Ber. C 59,10	H 6,50
	Gef. " 58,03	" 5,78

Di-p-toluol-sulfosäureester des 1,2-Benz-4,5-bishydroxymethyl-cycloheptans (ΔV)

4,4g VII werden in 25ccm trockenem Pyridin gelöst und auf 0° abgekühlt. Unter Kühlung mit Eis/Kochsalz gibt man portionsweise 9,0g reines p-Toluol-sulfochlorid unter dauerndem Umschütteln hinzu. Schon nach kurzer Zeit fällt aus der Lösung Pyridin-hydrochlorid in Form kleiner Nadeln aus. Man läßt noch 15 Min. im Kältebad stehen und dann über Nacht bei Raumtemperatur. Dann gießt man das Gemisch in 220ccm verd. Salzsäure, wobei sich das Salz löst und nach kurzer Zeit sich ein Öl abscheidet. Dieses wird in Essigester aufgenommen und die salzsaure Lösung zweimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte wäscht man mit verd. Salzsäure bis zur sauren Reaktion, dann zweimal mit verd. Bikarbonatlösung, einmal mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Essigesters (gegen Ende i. Vak.) verbleibt ein dickflüssiger Rückstand, der nur

sehr schwer kristallisierte. Aus Methanol erhält man 6,2g (60,5% d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 133-134°.

4,972 mg Substanz	11,510 mg CO ₂	2,580 mg H ₂ O
4,980 mg "	9,000 mg BaSO ₄	
C ₂₇ H ₃₀ O ₆ S ₂ (514,6)	Ber. C 63,02	H 5,87 S 12,46
	Gef. " 63,19	" 5,81 " 12,58

5,6-Benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)-methylester (XVI)

1,3g granuliertes Natrium werden mit 3,3g Malonsäure-diäthylester in 100ccm Xylol 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten werden 10,5g XV hinzugegeben und 20 Stdn. bei einer Ölbadtemperatur von 160° erhitzt. Nachdem das Gemisch erkaltet ist, gibt man unter Kühlung 50ccm Wasser hinzu und säuert mit verd. Schwefelsäure an. Die wäßrige Phase wird mehrmals mit Xylol ausgeschüttelt. Die vereinigten Xylol-Schichten werden neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Xylol wird im Wasserstrahlvakuum abdestilliert; es bleiben 5g Rückstand, der mit 3g Atzkali in 30ccm Methanol 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt wird. Das Methanol wird soweit wie möglich abdestilliert und der Rückstand bei einer Ölbadtemperatur von 180° decarboxyliert. Das zurückbleibende Öl wird mit einer aus 5g Nitrosomethylharnstoff hergestellten ätherischen Diazomethanlösung versetzt, so daß die Temperatur nicht über +5° steigt. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Hochvakuum destilliert; gelbes Öl vom Sdp._{0,01} 128-129°, Ausb. 0,5g (10,1% d.Th.).

5,683 mg Substanz	16,431 mg CO ₂	4,090 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₀ O ₂ (244,3)	Ber. C 78,65	H 8,25
	Gef. " 78,90	" 8,05

1,3-Diketo-5,6-benz-octahydroazulen-carbonsäure-(2)-
äthylester (XVII)

7g VI werden mit 1,2g Natriumdraht versetzt und dazu bei Wasserbadtemperatur allmählich 4,5g Essigsäureäthylester gefügt. Es entsteht eine gelbe feste Masse, die nach dem Erkalten mit Äther digeriert und abgesaugt wird. Dieses gelbe Natriumsalz wird in Wasser gelöst und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Danach wird mehrmals ausgeäthert, die ätherische Phase neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand destilliert. Man erhält im Wasserstrahlvakuum einen geringen Vorlauf vom Sdp.₁₃ 67-68° (Acetessigester) und im Hochvakuum destilliert ein gelbes Öl vom Sdp._{0,02} 145-146° über; Ausb. 4,5g (65,3% d.Th.).

3,592 mg Substanz	9,338 mg CO ₂	2,186 mg H ₂ O
C ₁₇ H ₁₈ O ₄ (286,3)	Ber. C 71,31	H 6,34
	Gef. " 70,95	" 6,81

N-Methyl-1,3-diketo-5,6-benz-2-aza-octahydroazulen (XVIIa)

3g XIII, 3g Methylammoniumchlorid und 3g entwässertes Natriumacetat werden in 50ccm Eisessig gelöst und 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich Natriumchlorid abscheidet. Die Reaktionsmischung wird nach dem Erkalten in 200ccm Wasser eingerührt und die Verbindung XVIIa fällt in Form von Öltröpfchen aus, die bald zu einer Kristallmasse erstarrten. Ausb. 2,2g (69,3% d.Th.). Aus 50%igem Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 101-102°.

4,117 mg Substanz	11,040 mg CO ₂	2,360 mg H ₂ O
3,294 mg "	0,197 ccm N ₂ (28°/717mm)	
C ₁₄ H ₁₅ N ₂ O ₂ (229,3)	Ber. C 73,34	H 6,59 N 6,11
	Gef. " 73,20	" 6,42 " 6,40

N-Phenyl-1,3-diketo-5,6-benz-2-aza-octahydroazulen (XVIIIb)

3g XIII werden mit 3g frisch destilliertem Anilin und 3g trockenem Natriumacetat in 50ccm Eisessig vermischt und die Mischung 16 Stdn. im schwachen Sieden gehalten. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt in 200 ccm Wasser gegossen. Die Verbindung XVIIIb schied sich als Öl ab und erstarrte nach einiger Zeit beim Stehenlassen im Kühlschrank. Ausb. 3,5g (81,8% d.Th.). Aus 50%igem Methanol farblose Kristalle vom Schmp. 106-107°.

5,330 mg Substanz	15,300 mg CO ₂	2,720 mg H ₂ O
3,208 mg "	0,149ccm N ₂ (28°/717mm)	
C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ (291,3)	Ber. C 78,33	H 5,88 N 4,81
	Gef. " 78,36	" 5,71 " 4,97

2-Keto-octahydroazulen-dicarbonssäure(3,10)-diäthylester(XXIII)

2,3g granuliertes Natrium und 18,4g Suberonsäureester (XIX) werden in Toluol 4 Stdn. gerückflußt. Nach dem Abkühlen werden 16,5g Chloracetessigester (XI) hinzugegeben und 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man das Reaktionsgemisch in Wasser, säuert das fast neutrale Gemisch an und trennt die Toluolschicht ab. Die wäßrige Phase wird zweimal mit Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten Toluolauszüge werden mit Natriumbikarbonat und Wasser neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Dann wird das Toluol entfernt und der Rückstand im wasserstrahlvakuum destilliert; es werden 6,2g XIX (Sdp.₁₂ 110-130°) zurückgewonnen. Anschließend wird im Hochvakuum destilliert und bei Sdp._{0,01} 121-123° geht ein gelbliches Öl über. Ausb. 8,9g (46,1% d.Th. bezogen auf 12,2g Ketoester XIX).

5,150 mg Substanz	12,360 mg CO ₂	3,550 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₂ O ₅ (294,3)	Ber. C 65,29	H 7,53
	Gef. " 65,50	" 7,72

2-Keto-octahydroazulen (XXII)

8,9g XXIII werden mit 150ccm 20%iger Überchlorsäure im Ölbad bei 130° unter Rühren erhitzt, bis keine CO₂-Entwicklung mehr stattfindet (etwa 7 Stdn.). Das Reaktionsgemisch wird in gesättigte Kochsalzlösung gegossen, anschließend ausgeäthert und neutral gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand i.Vak. destilliert. Sdp.₁₂ 114-116°, Ausb. 3,7g (81,5% d.Th.).

4,887 mg Substanz	14,318 mg CO ₂	4,150 mg H ₂ O
C ₁₀ H ₁₄ O ₅ (150,2)	Ber. C 79,96	H 9,39
	Gef. " 79,95	" 9,51

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXII

Zu einer alkoholischen Lösung des Ketons XXII gibt man eine schwefelsaure 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung im Überschuß, wobei sofort ein roter Niederschlag ausfällt. Man kristallisiert aus Pyridin:Alkohol (1:1) um, Schmp. 239-240°.

4,885 mg Substanz	10,475 mg CO ₂	2,460 mg H ₂ O
2,741 mg "	0,416 ccm N ₂ (25°/733mm)	
C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₄ (330,3)	Ber. C 58,17	H 5,49 N 16,97
	Gef. " 58,50	" 5,64 " 16,76

Umsetzung von Benzylmagnesiumchlorid mit Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (XXIV)

Aus 2,8g Magnesium und 15,2g Benzylchlorid in 70ccm absol. Äther bereitet man eine Grignardlösung, filtriert rasch durch Glaswolle in einen Tropftrichter und läßt sie unter Eiskühlung und Rühren zu 17,0g Cyclopentanon-(2)-essigsäure-(1)-äthylester (XXIV) in 70ccm absol. Äther tropfen.

Danach wird 1 Stde. bei 0° gerührt und eine Stunde bei 20° stengelassen. Unter Kühlung wird durch Zugabe von 100ccm 2n-Schwefelsäure zersetzt, die Ätherschicht abgetrennt, die wäßrige Schicht zweimal ausgeäthert, neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Den Rückstand der Ätherlösung destilliert man im Hochvakuum. Man erhält ein farbloses Öl vom Sdp._{0,01} 130-134°. Die Analyse zeigt, daß es sich um ein Gemisch von Hydroxyester XXV und Lacton XXVI handelt. Ausb. 10,6g (39,4% d.Th. bezogen auf Hydroxyester).

3,916 mg Substanz	10,924 mg CO ₂	2,646 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₂ O ₃ (262,3)	Ber. C 73,25	H 8,45
Hydroxyester XXV		
C ₁₄ H ₁₆ O ₂ (216,3)	Ber. " 77,75	" 7,46
Lacton XXVI		
	Gef. " 76,12	" 7,56

2-Benzyl-cyclopentanol-(2)-essigsäure-(1)-lacton (XXVI)

10,6g des obigen Gemisches werden mit einer Lösung von 3,5g Ätzkali in 35ccm Methanol 7 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Methanol wird weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit 100ccm Wasser versetzt. Die alkalische Lösung wird ausgeäthert und dann mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das ausgeschiedene Öl wird mit Äther aufgenommen und die wäßrige Phase zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Rückstand der ätherischen Lösung im Hochvakuum destilliert, Bdp._{0,02} 143-144°. Ausb. 4,8g (56,5% d.Th. bezogen auf Hydroxyester).

4,952 mg Substanz	13,875 mg CO ₂	3,162 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₆ O ₂ (216,3)	Ber. C 77,75	H 7,46
	Gef. " 77,83	" 7,44

2-Benzyl-cyclopentan-essigsäure-(1) (XXVII)

Eine Lösung von 10g XXVI in 135ccm Toluol wird mit 40g amalgamiertem Zink, 200ccm konz. Salzsäure und 100ccm Wasser versetzt. Nun erhitzt man 24 Stdn. zum starken Sieden und gibt nach 6 Stdn. jeweils 50ccm konz. Salzsäure zu. Nach dem Abtrennen der Toluolschicht wird diese dreimal mit 2n-Natriumkarbonatlösung ausgeschüttelt. Man säuert die alkalischen Auszüge mit verd. Schwefelsäure an und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert; man erhält die Säure XXVII als farbloses Öl vom Sdp._{0,01} 134-135°, Ausb. 6,9g (68,4% d.Th.).

5,093 mg Substanz	14,250 mg CO ₂	3,870 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₈ O ₂ (218,3)	Ber. C 77,03	H 8,31
	Gef. " 76,36	" 8,51

7-Keto-5,6-benz-octahydroazulen (XXXIII)

a) 3g XXVII werden mit 30ccm wasserfreier Flußsäure über Nacht stehengelassen. Man dampft ab und gießt das zähe Öl in konz. Pottasche-Lösung. Danach wird mit Äther ausgeschüttelt, neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Rückstand der ätherischen Lösung wird destilliert. Sdp._{0,01} 107-108°, Ausb. 1,1g (40,0% d.Th.).

2,830 mg Substanz	8,577 mg CO ₂	2,064 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₆ O (200,3)	Ber. C 83,96	H 8,05
	Gef. " 83,71	" 8,18

b) 3g XXVII werden in 30ccm absol. Benzol gelöst und 3g frisch destilliertes Thionylchlorid zugegeben. Diese Lösung wird 10 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Dann wird i. Vak. das Benzol und das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Der Rückstand wird in 50ccm trockenem Schwefelkohlenstoff gelöst und 3g wasserfreies, gepulvertes Aluminiumchlorid zugegeben. Man erhitzt 10 Min. unter Rückfluß, gießt dann auf gestoßenes Eis und extrahiert mit Äther. Die Lösung

wird neutral gewaschen, getrocknet und der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels destilliert, Sdp._{0,01} 108-109°; Ausb. 0,9g (32,7% d.Th.).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon von XXXIII

Ein Teil des nach b) erhaltenen Ketons wird in Alkohol gelöst und mit einem Überschuß an 2,4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung versetzt, wobei sofort ein roter Niederschlag ausfällt. Nach dem Umkristallisieren aus Pyridin: Alkohol (1:1) liegt der Schmp. bei 218-219°.

4,696 mg Substanz	10,780 mg CO ₂	2,090 mg H ₂ O
2,793 mg "	0,397 ccm N ₂ (30°/722mm)	
C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₄ (379,4)	Ber. C 63,31	H 5,05 N 14,77
	Gef. " 62,70	" 4,98 " 14,18

Umsetzung von Phenylmagnesiumbromid mit Cyclopentanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (XXIX)

Aus 2,9g Magnesium und 18,7g Brombenzol in 70ccm absol. Äther bereitet man eine Grignardlösung, filtriert rasch durch Glaswolle in einen Tropftrichter und läßt sie unter Eiskühlung und Rühren zu 18,4g Cyclopentanon-(2)-propionsäure-(1)-äthylester (XXIX) in 70 ccm absol. Äther tropfen. Nachher wird 1 Stde. bei 0° gerührt und 1 Stde. bei 20° stehen gelassen. Unter Kühlung wird durch Zugabe von 100ccm 2n-Schwefelsäure zersetzt, die Ätherschicht abgetrennt, die wäßrige Schicht zweimal ausgeäthert, die vereinigten ätherischen Lösungen neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Den Rückstand der ätherischen Lösung destilliert man i.Vak. Man erhält ein farbloses Öl vom Sdp._{0,01} 125-130°. Die Analysenwerte zeigen, daß ein Gemisch von Hydroxyester XXX und Lacton XXXI vorliegt. Ausb. 17,2g (65,6% d.Th. bezogen auf Hydroxyester).

4,134 mg Substanz	9,816 mg CO ₂	2,825 mg H ₂ O
C ₁₆ H ₂₂ O ₃ (262,3)	Ber. C 73,25	H 8,45
Hydroxyester XXX		
C ₁₄ H ₁₆ O ₂ (216,3)	Ber. " 77,75	" 7,46
Lacton XXXI		
	Gef. " 75,45	" 7,74

2-Phenyl-cyclopentanol-(2)-propionsäure-(1)-lacton (XXXI)

17,2g des obigen Gemisches werden mit einer Lösung von 7g Ätzkali in 70ccm Methanol 7 Stdn. zum Sieden erhitzt. Das Methanol wird weitgehend abdestilliert und der Rückstand mit 100ccm Wasser versetzt. Die alkalische Lösung wird ausgeäthert und danach mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das ausgeschiedene Öl wird in Äther aufgenommen und die wäßrige Phase zweimal mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Rückstand der ätherischen Lösung im Hochvakuum destilliert, Sdp._{0,03} 158-159°. Ausb. 8,8g (62,2% d. Th. bezogen auf Hydroxyester).

4,758 mg Substanz	13,500 mg CO ₂	3,350 mg H ₂ O
C ₁₄ H ₁₆ O ₂ (216,3)	Ber. C 77,75	H 7,46
	Gef. " 77,43	" 7,88

2-Phenyl-cyclopentan-propionsäure-(1) (XXXII)

Eine Lösung von 10g XXXI in 135ccm Toluol wird mit 40g amalgamiertem Zink, 200ccm konz. Salzsäure und 100ccm Wasser versetzt. Nun erhitzt man 24 Stdn. kräftig zum Sieden und gibt nach 6 Stdn. jeweils 50ccm konz. Salzsäure zu. Nach dem Abtrennen der Toluolschicht wird diese dreimal mit 2n-Natriumkarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Man säuert die alkalischen Auszüge mit verd. Schwefelsäure an und nimmt das ausgeschiedene Öl in Äther auf. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Rückstand im Hochvakuum destilliert.

Man erhält die Säure als farbloses Öl vom Sdp. $0,01$ $132-134^{\circ}$;
Ausb. 7,5g (74,3% d.Th.).

4,642 mg Substanz	13,030 mg CO_2	3,340 mg H_2O
4,070 mg "	11,499 mg "	2,831 mg "
$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (218,3)	Ber. C 77,03	H 8,31
	Gef. " 76,63	" 8,05
	" " 77,11	" 7,78

Lebenslauf

Am 17.7.1930 wurde ich in Leipzig als erstes Kind meiner Eltern geboren. Im Jahre 1935 übersiedelten meine Eltern nach Dresden und anschließend nach Berlin; dort wurde ich Ostern 1937 eingeschult. Anfang des Krieges, Herbst 1939, zwang eine erneute geschäftliche Veränderung meines Vaters, der als technischer Leiter einen graphischen Großbetrieb übernahm, uns wieder zur Rückkehr nach Leipzig. In Leipzig besuchte ich vom Jahre 1941 in ununterbrochener Folge die Thomasschule bis zu meinem Abitur im Juli 1949.

Ende 1948 entzog sich mein Vater einer erneut drohenden Verhaftung durch die Russen - er war zuvor schon einmal inhaftiert - durch die Flucht nach West-Berlin. Meine Mutter und ich wurden an seiner Stelle eine Zeitlang inhaftiert und standen noch längere Zeit unter polizeilicher Beobachtung. Im Herbst 1949 folgten wir meinem Vater nach West-Berlin.

Im Wintersemester 1949 begann ich mein Chemiestudium an der neugegründeten Freien Universität in Berlin, wo ich im Juni 1953 die Diplom-Chemiker-Vorprüfung ablegte. Im August 1954 zwang mich eine Erkrankung meines Vaters, die sich als Folge seiner Inhaftierung herausstellte und zur Erwerbsunfähigkeit führte, mein Studium zu unterbrechen.

Im Mai 1955 setzte ich mein Studium an der Universität Erlangen fort und legte hier im Juli 1956 meine Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Seit dieser Zeit war ich mit der Anfertigung meiner Diplom-Arbeit und der vorstehenden Doktor-Arbeit beschäftigt. Durch Krankheit und die Notwendigkeit eines Nebenverdienstes wurde die Arbeit mehrmals wochenlang unterbrochen.

Im April 1959 heiratete ich die Kandidatin der Pharmazie Jutta Strübing.

